

CITATION 5

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-227524

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和61年(1986)10月9日

A 61 K 31/505
// A 61 K 47/00
C 07 D 405/14

7252-4C

6742-4C

7431-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全5頁)

⑬ 発明の名称 プラゾシン製剤及びその製法

⑭ 特 願 昭60-65060

⑮ 出 願 昭60(1985)3月30日

⑯ 発 明 者 奈 良 武 志 福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会社福島研究所内

⑰ 発 明 者 羽 鳥 得 夫 福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会社福島研究所内

⑱ 発 明 者 千 田 敏 福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会社福島研究所内

⑲ 出 願 人 トーアエイヨー株式会 東京都中央区京橋三丁目1番2号
社

⑳ 代 理 人 弁理士 小林 正雄

明 細 書

発明の名称

プラゾシン製剤及びその製法

特許請求の範囲

1. 実質的に非結晶状のプラゾシンとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水溶性ゲル高分子、胃溶性基剤及び腸溶性基剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分との配合物であるプラゾシン製剤。
2. プラゾシンとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水溶性ゲル高分子、胃溶性基剤及び腸溶性基剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分との配合比率が1:0.2~30(重量比)である特許請求の範囲第1項に記載の製剤。
3. 水溶性ゲル高分子がヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース及び/又はメチルセルロースであり、胃溶性基剤がポリビニルアセタールジエチルアミノアセ

テート及び/又はメタクリル酸ジメチルアミノエチル・メタクリル酸メチルコポリマーであり、腸溶性基剤がヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチル^{エチル}セルロース及び/又はメタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマーである特許請求の範囲第1項に記載の製剤。

4. プラゾシンとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水溶性ゲル高分子、胃溶性基剤及び腸溶性基剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分を、有機溶媒に溶解したのち有機溶媒を除去することを特徴とする、プラゾシン製剤の製法。

発明の詳細な説明

本発明は、プラゾシン製剤及びその製法に関する。

プラゾシンは、水に難溶性の薬物〔塩酸プラゾシン結晶1gを溶解するのに水10g以上必要(20℃)〕で、循環器系に対する作用を有

し、末梢血管を拡張し、末梢抵抗を減少させて血圧を下降させることから、高血圧症の治療に用いられている。循環器系に作用する薬物の治療効果は血中濃度と密接に関係するが、ブラゾシンの血中からの消失半減期は約2時間と短く、1日数回の服用が必要となる。特公昭60-4188号明細書には、塩酸ブラゾシンの結晶形として、水分含量が約15%以下の α 体、 β 体、 γ 体及び無水体、水分含量が4%以上の水和物及び塩酸ブラゾシンメタノレートが存在することが示されている。また、これら各種結晶形の中で、普通錠や注射剤には、他の結晶形は溶解性等に問題があることから、溶解性が比較的高い α 体のみの使用が示されている。しかし、 α 体は経時的に吸湿し、安定形である溶解性の低い多水和物に転化することから溶解性に良好な製剤を維持するには問題がある。一般に溶解性が不十分な医薬品は吸収に問題があり、生物学的利用率が低下することが知られている。本発明者らは、ブラゾシンの溶解性を高め、生物学

散及び／又は溶解していることにあり、この状態ではブラゾシンは水に溶け易く、消化管からの吸収も良好となり、AUC（血中濃度－時間曲線下面積）が大きく生物学的利用率が改善される。

ブラゾシンとしては塩酸塩が好ましいが臭化水素酸、沃化水素酸などの無機酸の塩又は遊離の塩基であつてもよい。塩酸ブラゾシンを用いる場合は、 α 体、 β 体、 γ 体等の結晶形でもよく、またこれら結晶形の2種以上の混合物でもよい。

本発明に用いられる配合基剤のうち、ポリビニルピロリドンとしては、平均分子量が1万～120万、好ましくは1万～20万、特に1万～5万のものがあげられる。ポリエチレングリコールとしては、平均分子量200～2万、常温で固体の製剤を製造するには4000以上のものが好ましい。プロピレングリコールとしては、日本薬局方収載プロピレングリコールが好ましい。

的利用率が改善された製剤を開発するため研究を進めた結果、ブラゾシンを特定の基剤と配合することにより、驚くべきことに塩酸ブラゾシンの α 体よりも溶解性が良好な製剤が得られることを見出し本発明を完成した。

本発明は、実質的に非結晶状のブラゾシンとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水溶性ゲル高分子、胃溶性基剤及び／又は腸溶性基剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分（配合基剤）との配合物であるブラゾシン製剤である。

本発明はさらに、ブラゾシンと配合基剤を有機溶媒に溶解したのち有機溶媒を除去することとを特徴とする、ブラゾシン製剤の製法である。

なお有機溶剤を用いずに、配合基剤にブラゾシンを加え、加温して溶解したのち冷却することにより、実質的に非結晶状のブラゾシンを含有する製剤を製造することもできる。

本発明のブラゾシン製剤の最大の特徴は、ブラゾシンが配合基剤中に実質的に非結晶状に分

水溶性ゲル高分子は、水に溶け易く、溶液を乾燥したとき被膜を形成する物質であり、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロース誘導体が好ましく、これらの混合物を用いることもできる。

胃溶性基剤としては、水には不溶であるが酸性域で溶解する物質であり、例えばポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタクリル酸ジメチルアミノエチル・メタクリル酸メチルコポリマーなどが好ましく、これらの混合物も用いることができる。

腸溶性基剤としては、pH 5.0以上で溶解する物質であり、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマーなどが好ましく、これらの混合物も用いることができる。

ブラゾシンと配合基剤の配合比は重量で1:0.2~3.0、好ましくは1:1.0である。配合基剤の配合比がこれより低いと、ブラゾシンとの相互作用が弱く、溶解性の増大及び生物学的利用率の向上が充分でない。また配合比がこれより高くしても格別の効果は得られず、溶媒の使用量が増加するため経済的に不利である。

本発明の製剤を製造するに際しては、まずブラゾシンと前記の配合基剤を有機溶媒に溶解する。この際、界面活性剤を添加剤として用いることにより、薬物の溶解性を更に高めることができる。溶解した混合液には必要に応じ、着色剤、矯味剤、矯臭剤、付着防止剤、増量剤、崩壊剤、可塑剤等を添加してもよい。なおブラゾシンが配合基剤に溶解する場合は、有機溶媒を用いずに、ブラゾシンと配合基剤の混合物を加温して溶融したのち冷却してもよい。

次いでこの混合液から有機溶媒を除去するとブラゾシンが配合基剤中に実質的に非結晶状に分散及び/又は溶解した配合物が得られる。有機溶媒の除去のためには、減圧ないし常圧の濃縮法又は噴霧乾燥法、流動層造粒機に医薬品添加物(粉末状、細粒状、顆粒状又は2種以上の賦形剤を造粒して得られた核粒子)を入れ、混合液を噴霧し、造粒又は被覆したのち乾燥する方法、医薬品添加物を攪拌しながら混合液を注加し練合物を造粒したのち乾燥する方法、遠心

流動造粒コーティング装置を用いて核粒子に混合液を噴霧し、被覆したのち乾燥する方法等を用いることができる。

有機溶媒としてはブラゾシン及び配合基剤を溶解し得るものであればよく、通常はメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、クロロホルム、塩化メチレン、ベンジルアルコールならびにこれらの混合液が用いられる。有機溶媒は少なくとも各成分を溶解するのに必要な量で用いられる。

界面活性剤としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ステアリン酸ポリオキシシル、グリセリン脂肪酸エステルなどが用いられる。

医薬品添加物としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、結晶セルロース、澱粉等の通常医薬品の賦形剤として使用されるものが好ましい。またこれらの賦形剤に例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセ

ルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、さらに好ましくはアルキル硫酸エステル、ジアルキルスルホサクシネート等の界面活性剤を配合し、常法に従って造粒したものがあげられる。

こうして得られた粉末、造粒物等に賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤などの添加剤を混合して常法により細粒剤、顆粒剤、硬カプセル剤、錠剤、外用剤、坐剤などとすることができる。なお外用剤とするときは有機溶媒に溶解した状態で軟膏基材例えば白色ワセリン、プラスチック等^造に注加し練合して製^人することもできる。また、この際ブラゾシンに腸溶性基剤を配合した粉末又は造粒物及びブラゾシンに腸溶性基剤以外の配合基剤を配合した粉末又は造粒物を適宜の割合で混合して製剤化してもよい。

本発明の製剤は、血中濃度の立上りがす早く、AUCは大となり、生物学的利用率が著しく改善できる。

実施例 1

流動層造粒機に乳糖 450g と結晶セルロース 30g を入れ、塩酸ブラゾシン（無水体）5g 及びヒドロキシプロピルセルロース 15g をエタノール 500ml に溶解した溶液を噴霧・乾燥して顆粒を得た。この顆粒を 32 メッシュの篩にて篩過したのち約 200 ㍉ずつ 2 号カプセルに充填して 1 カプセル中塩酸ブラゾシン 2 ㍉を含む硬カプセル剤とした。

実施例 2

実施例 1 と同様な操作にて、乳糖 475g、塩酸ブラゾシン（無水体）5g、ポリビニルピロリドン K30 の 20g 及びエタノール 500ml を用いて顆粒を得た。

実施例 3

実施例 1 と同様に操作して、乳糖 475g、塩酸ブラゾシン（多水和物）5g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 の 20g 及びエタノール 500ml を用いて顆粒を得た。

g 及びプロピレングリコール 5g に溶解した溶液を攪拌下に添加・練合して軟膏を得た。

実施例 7

塩酸ブラゾシン（無水体）1.5g とポリエチレングリコール 4000 の 1000g を混合し、65℃ に加温して溶解し、冷却したのち粉碎して顆粒を得た。

実施例 8

ポリエチレングリコール 6000 の 590g を 65℃ に加温して溶解する。これに塩酸ブラゾシン（無水体）5g、1-メントール 10g 及びプロピレングリコール 400g を加え、500 rpm で 30 分間攪拌し、粘性混合物とする。これを温時硬ゼラチンカプセルに充填したのち冷却し、硬カプセル剤を得た。

比較例

塩酸ブラゾシン（無水体）5g、乳糖 450g、結晶セルロース 20g 及びカルボキシメチルセルロース 15g の混合粉末に 5% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 200ml を加えて練合し、押出し造粒機で造粒したのち乾燥して

実施例 4

塩酸ブラゾシン（無水体）5g 及びオイドラギッド B（ローム・ファーマ社製品）20g をエタノール 500ml に溶解した溶液から、スプレードライ法にて有機溶媒を留去して粉末状物質を得た。

実施例 5

ノンバレルー 101（フロイント産業社製品：精製白糖をコーンスターチで被覆した顆粒）490g を遠心流動造粒コーティング装置に入れ、塩酸ブラゾシン（無水体）5g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 200731 の 5g 及びツイン 80 の 1g をエタノール 500ml に溶解した溶液を、顆粒相互の付着を防止するため必要に応じタルクを添加しながら噴霧・乾燥して被覆球形顆粒を得た。

実施例 6

白色ワセリン 84g 及びグリセリンモノステアレート 5g を約 80℃ で熔融したのち、これに塩酸ブラゾシン 1g をベンジルアルコール 5

顆粒を得た。この顆粒を 32 メッシュの篩にて篩過したのち約 200 ㍉ずつ 2 号カプセルに充填して 1 カプセル中塩酸ブラゾシン 2 ㍉を含む硬カプセル剤とした。

試験例 1

実施例 1 及び 2 で得た本発明製剤 A、B、比較例で得た比較製剤 P 及び塩酸ブラゾシン結晶（α 体）について溶出試験を実施した。試験は日局 10「溶出試験法・第 2 法（回転バドル法）」に準じて行つた。容器に日局第 1 液 200ml と塩酸ブラゾシンとして 20 ㍉相当量の試料を入れ、37℃ に保ちながら攪拌翼を用いて 200 rpm で攪拌した。本発明製剤 A、B、比較製剤 P 及び結晶から経時的に溶出してきた塩酸ブラゾシン量を UV 吸光度法により求めた。その結果を第 1 表に示す。本発明製剤 A 及び B からの溶出は比較製剤 P 及び結晶からの溶出に比べ速やかで、溶出量も多かつた。

試験例 2

本発明製剤 A 及び比較製剤 P を体重 10 kg 前後のビーグル犬に 1 頭当り塩酸プラゾシンとして 2 mg 相当量を経口投与し、血漿中濃度 (ng/ml) を高速液体クロマトグラフィ法により求めた。その結果を第 2 表に示す。これより本発明製剤 A を投与したときのプラゾシンの血漿中濃度は、比較製剤 P に比べてすみやかに上昇し、しかも著しく高いことが知られる。

第 1 表

時間 (分)	溶 出 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)			
	本発明 製剤 A	本発明 製剤 B	比較製 剤 P	α 体
5	75	79	40	21
10	72	74	40	23
30	68	65	34	29
60	64	60	35	33

第 2 表

時間	血 漿 中 濃 度 (ng/ml)	
	本発明製剤 A	比較製剤 P
1	6.0	0.6
2	9.8	4.1
3	9.5	7.3
4	6.9	6.4
6	6.0	5.8

Citation 5

Japanese Patent Laid-open No. 61-227524

(54) Title of the Invention: Prazosin Preparation and Method of Manufacturing Thereof

(21) Application No. 60-65060

(22) Date of Application: March 30, 1985

(72) Inventor: Takeshi Nara

c/o TOAEIYOLTD., Fukushima Research Laboratories, 1, Yuno-tanaka,
Iizaka-machi, Fukushima-shi

(72) Inventor: Tokuo Hatori

c/o TOAEIYOLTD., Fukushima Research Laboratories, 1, Yuno-tanaka,
Iizaka-machi, Fukushima-shi

(72) Inventor: Satoshi Chida

c/o TOAEIYOLTD., Fukushima Research Laboratories, 1, Yuno-tanaka,
Iizaka-machi, Fukushima-shi

(71) Applicant: TOA EIYO LTD.

1-2, Kyobashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo

(74) Agent: Patent Attorney, Masao Kobayashi

Specification

Title of the Invention

Prazosin Preparation and Method of Manufacturing Thereof

Claims

1. A prazosin preparation being a composition comprising a substantially non-crystalline prazosin and one or more ingredients selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, propylene glycol, water-soluble gel polymer, gastric coating material, and enteric coating material.
2. The preparation according to Claim 1, wherein the composition ratio of prazosin to one or more ingredients selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, propylene glycol, water-soluble gel polymer, gastric coating material, and enteric coating material is 1 : 0.2 to 30 (by weight).
3. The preparation according to Claim 1, wherein the water-soluble gel polymer is hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and/or methylcellulose, the gastric coating material is polyvinylacetal diethylaminoacetate and/or dimethylaminoethyl methacrylate-methyl methacrylate copolymer, and the enteric coating material is hydroxypropyl methylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, carboxymethylethylcellulose, and/or methacrylic acid/methyl methacrylate copolymer.
4. A method of manufacturing a prazosin preparation characterized by dissolving prazosin and one or more ingredients selected from the

group consisting of polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, propyleneglycol, water-soluble gel polymer, gastric coating material, and enteric coating material in an organic solvent followed by removing the organic solvent.

Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a prazosin preparation and a method of manufacturing thereof.

Prazosin sparingly dissolves in water (10 L or more water is required to dissolve 1 g of prazosin hydrochloride crystals at 20°C). It acts on the circulatory system to dilate peripheral blood vessels to decrease peripheral resistance and then decrease blood pressure and thus employed for the treatment of hypertension. Therapeutic effect of circulatory drugs closely relates to their blood concentrations. The elimination half-life of prazosin from blood is as short as about 2 hours, requiring several times of administration a day. Japanese Patent Publication No. 60-4188 describes that prazosin hydrochloride exists as crystalline forms of α -, β -, and γ - forms, and anhydrate, all of which have a water content of about 1.5% or less, hydrates with a water content of 4% or more, and prazosin hydrochloride methanolate. Among these crystalline forms, only α -form with a relatively high solubility is employed for normal tablets and injection preparations, since other crystalline forms have problems in solubility or the like. Since the α -form absorbs moisture with time, however, to be converted into polyhydrates, which are stable but less soluble, there remains a problem in maintaining a preparation with good solubility. It is known that drugs with insufficient solubility generally suffer absorption problems and their bioavailability is

reduced. The present inventors have pursued research to increase solubility of prazosin to develop a preparation with improved bioavailability and found that a preparation with higher solubility than that using the α -form of prazosin hydrochloride can be surprisingly obtained by formulating prazosin with a particular material(s) and completed the present invention.

The present invention is a prazosin preparation being a composition comprising substantially non-crystalline prazosin and one or more ingredients (base materials) selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, propylene glycol, water-soluble gel polymer, gastric coating material, and/or enteric coating material.

The present invention is further a method of manufacturing a prazosin preparation characterized by dissolving prazosin and a base material(s) in an organic solvent followed by removing the organic solvent.

A preparation containing substantially non-crystalline prazosin can be also prepared without using organic solvents, by adding prazosin to base materials, heating to dissolve, and then cooling.

The greatest feature of the prazosin preparation of the present invention is that prazosin in substantially non-crystalline form is dispersed and/or dissolved in the base materials. In this state, prazosin is easily soluble in water to allow good absorption from the gastrointestinal tract and improved bioavailability with high AUC (area under the blood concentration-time curve).